

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7141408号
(P7141408)

(45)発行日 令和4年9月22日(2022.9.22)

(24)登録日 令和4年9月13日(2022.9.13)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/58 (2006.01)	A 6 1 K	31/58
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08

F I

Z M D

請求項の数 36 (全24頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-555852(P2019-555852)
 (86)(22)出願日 平成30年4月9日(2018.4.9)
 (65)公表番号 特表2020-516646(P2020-516646)
 A)
 (43)公表日 令和2年6月11日(2020.6.11)
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/026661
 (87)国際公開番号 WO2018/191141
 (87)国際公開日 平成30年10月18日(2018.10.18)
 審査請求日 令和3年4月8日(2021.4.8)
 (31)優先権主張番号 62/485,164
 (32)優先日 平成29年4月13日(2017.4.13)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 397060175
 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ .
 ベー .
 ベルギー国 ベー . - 2 3 4 0 ベルセ
 トルンハウッサー・ヴェヒ 3 0
 (74)代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74)代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74)代理人 100093676
 弁理士 小林 純子
 (74)代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74)代理人 100149010
 弁理士 星川 亮

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 前立腺癌の併用療法

(57)【特許請求の範囲】**【請求項1】**

ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンからなる群から選択される少なくとも1つを含み、前立腺癌を治療するための方法で用いるための医薬組成物であって、前記方法が、前立腺癌の治療を必要とする患者に、治療有効量のニラパリブ、治療有効量の酢酸アピラテロン、及び治療有効量のプレドニゾンを投与することを含む、医薬組成物。

【請求項2】

前記前立腺癌が、ホルモン感受性又は去勢抵抗性前立腺癌である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記方法において、ニラパリブ及び酢酸アピラテロンが、前記患者に单一組成物で投与される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記方法において、ニラパリブが、酢酸アピラテロンとは別個の組成物で投与される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記方法において、ニラパリブ及び酢酸アピラテロンがそれぞれ、前記患者に1日1回投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記方法において、ニラパリブが、前記酢酸アピラテロン及びプレドニゾンとは別個の組

成物で投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記方法において、ニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びプレドニゾンがそれぞれ、別個の組成物で投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記方法が、前記患者に、約 500 ~ 約 1500 mg / 日の酢酸アビラテロンを投与することを含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記方法が、前記患者に、約 600 ~ 約 1300 mg / 日の酢酸アビラテロンを投与することを含む、請求項 8 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 10】

前記方法が、前記患者に、約 900 ~ 約 1100 mg / 日の酢酸アビラテロンを投与することを含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記方法が、前記患者に、約 1000 mg / 日の酢酸アビラテロンを投与することを含む、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記方法が、前記患者に、約 500 mg / 日の酢酸アビラテロンを投与することを含む、請求項 11 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 13】

前記方法が、前記患者に、約 30 ~ 約 400 mg / 日のニラパリブを投与することを含む、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記方法が、前記患者に、約 100 ~ 約 300 mg / 日のニラパリブを投与することを含む、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記方法が、前記患者に、約 175 ~ 約 225 mg / 日のニラパリブを投与することを含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記方法が、前記患者に、約 200 mg / 日のニラパリブを投与することを含む、請求項 11 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 17】

前記方法が、前記患者に、約 200 mg / 日のニラパリブを投与することを含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記方法が、前記患者に、約 1 ~ 約 25 mg / 日のプレドニゾンを投与することを含む、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記方法が、前記患者に、約 5 ~ 約 15 mg / 日のプレドニゾンを投与することを含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 20】

前記方法が、前記患者に、約 9 ~ 約 11 mg / 日のプレドニゾンを投与することを含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記方法が、前記患者に、約 10 mg / 日のプレドニゾンを投与することを含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記方法が、前記患者に、約 10 mg / 日のプレドニゾンを投与することを含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

50

前記方法が、前記患者に、約 5 mg / 日のプレドニゾンを投与することを含む、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記方法が、前記患者に、約 5 mg / 日のプレドニゾンを投与することを含む、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記方法が、前記患者に、複数日にわたってニラパリブ及び酢酸アビラテロンを 1 日 1 回投与することと、前記ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの一方又は両方の用量を経時的に少なくとも 1 回増加させることと、を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記方法において、前記ニラパリブの投与が、経時的に少なくとも 1 回増加される、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記方法が、前記患者に、複数日にわたってプレドニゾンを 1 日 2 回投与することと、前記プレドニゾンの用量を経時的に少なくとも 1 回増加させることと、を含む、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記方法が、前記患者に、ニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びプレドニゾンを経口投与することを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記患者が、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの第 1 の用量を投与する前にタキサン系化学療法を受けた、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記患者が、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの第 1 の用量を投与する前に少なくとも 1 種類のアンドロゲン受容体標的療法を受けた、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

ニラパリブと、酢酸アビラテロンと、プレドニゾンと、を、単一の経口剤形中に、ヒト患者における前立腺癌の治療に対し治療的に有効な総量で含む、医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記組成物が、経口投与用に構成されている、請求項 1 に記載の組成物。

30

【請求項 3 3】

前記組成物が、約 100 ~ 約 350 mg のニラパリブと、約 100 ~ 約 1500 mg の酢酸アビラテロンと、約 2 ~ 約 15 mg のプレドニゾンと、を含む、請求項 3 1 又は請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

ニラパリブと、酢酸アビラテロンと、プレドニゾンと、を、複数の経口剤形中に、ヒト患者における前立腺癌の治療に対し治療的に有効な総量で含む、医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記組成物が、経口投与用に構成されている、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記組成物が、約 100 ~ 約 350 mg のニラパリブと、約 100 ~ 約 1500 mg の酢酸アビラテロンと、約 2 ~ 約 15 mg のプレドニゾンと、を含む、請求項 3 4 又は請求項 3 5 に記載の組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、前立腺癌の治療のための小分子治療薬の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

前立腺癌は、男性における最も一般的な非皮膚悪性腫瘍であり、西欧諸国における男性

50

の癌死因の第2位となっている。前立腺癌は、前立腺の異常細胞の制御されない増殖により生じる。前立腺癌の腫瘍が発生すると、テストステロンなどのアンドロゲンが前立腺癌の増殖を促進する。その初期段階において、局在性の前立腺癌は、例えば、前立腺の外科的除去及び放射線治療を含む局所的治療によって治療可能であることが多い。しかしながら、男性の1/3でそうであるように、局所的治療により前立腺癌が治癒できない場合、疾患は治癒不能な転移性疾患（すなわち、身体の1つの部分から他の部分に癌が転移する疾患）に進行してしまう。

【0003】

長年にわたって、悪性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）を有する男性用の確立された標準的なケアは、ドセタキセル化学療法であった。より最近では、プレドニゾンと組み合わせた酢酸アビラテロン（ZYTIGA（登録商標））が、転移性去勢抵抗性前立腺癌を治療するために承認されてきた。アンドロゲン受容体（AR）標的化剤、例えばエンザルタミド（XTANDI（登録商標））も、転移性去勢抵抗性前立腺癌を治療するために市場に参入している。白金を用いた化学療法は、限定された結果及び有意な毒性を有する、分子的に選択されていない前立腺癌患者における多数の臨床研究で試験されている。しかしながら、これらの治療に対して最初に反応しないか又は難治性（又は抵抗性）になるかのいずれかの患者の小集団が残されている。このような患者に対して利用可能である、承認された治療選択肢はない。

10

【0004】

ニラパリブ、2-[4-[（3S）-ピペリジン-3-イル]フェニル]インダゾール-7-カルボキサミドは、PARP-1及びPARP-2デオキシリボ核酸（DNA）修復ポリマーに対する活性を有する、経口利用可能な高選択性ポリ（アデノシンニリン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤である。Jones P, Willcoxen K, Rowley M, Toniatte C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. J Med Chem. 2015 Apr 23; 58(8):3302-3314.

20

【0005】

PARPは、塩基除去修復と呼ばれるプロセスを介したDNA一本鎖切断（SSB）の修復に関する酵素である。PARP阻害は、修復されていないSSBの蓄積をもたらし、複製フォークの行き詰まり及び崩壊につながり、ひいては二本鎖切断（DSB）をもたらす。通常、DSBは、相同組み換え（HR）によって修復される。修復されていない場合、DSBは細胞死をもたらす。HR経路を伴うDNA修復欠陥を有する腫瘍細胞（例えば、乳癌遺伝子[BRCAs]-1/2）をPARP阻害剤で処理すると、DSBを効率的かつ正確に修復することができず、合成致死状態が生じる。転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）を有する男性においては、DNA修復異常を有する腫瘍は、約20%~30%の散発性癌を占める。

30

【0006】

最近、PARP阻害剤、オラパリブは、mCRPC既化療及びAR標的化剤を用いる患者における有効性及び安全性を評価するため、第二相試験で調査された。遺伝子配列は、限定するものではないが、腫瘍試料中、BRCA-1/2、ATM、ファンコニ貧血遺伝子、及びCHEK2など、DNA修復遺伝子におけるホモ接合欠失、有害突然変異、又はその両方を特定した。49人の患者のうちの16人が反応を示した（33%；95%信頼区間[C.I.]：20%，48%）。反応は、客観的応答、循環腫瘍細胞（CTC）変換、又は前立腺特異抗原（PSA）の低下50%のうちの1つ以上として定義された。これらの16人の患者のうち、BRCA-2喪失の患者7人全員（二対立遺伝子体細胞喪失4人及び生殖細胞突然変異を有する3人）と、ATM収差を有する患者5人のうちの4人と、を含む14人（88%）は、オラパリブに反応を示し、DNA修復遺伝子における異常に対してバイオマーカー陽性であった。反対に、33件のバイオマーカー陰性患者の腫瘍

40

50

(6%)のうちの2件のみが反応を示した。X線検査的無増悪生存期間(rPFS)は、バイオマーカー陰性群よりもバイオマーカー陽性群において有意に長くなった(中央値:(それぞれ9.8ヶ月対2.7ヶ月))。バイオマーカー陽性群対バイオマーカー陰性群(中央値:それぞれ13.8ヶ月対7.5ヶ月)において、全生存期間(OS)も延長された。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、ホルモン感受性、ホルモンナイーブ高リスク、及び去勢抵抗性前立腺癌を含む前立腺癌に対する治療の必要性が依然として存在する。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本明細書では、前立腺癌の治療を必要とする患者に、治療有効量のPARP阻害剤、治療有効量のCYP17阻害剤、及び治療有効量のグルココルチコイドを投与することを含む、これからなる、及び/又は本質的にこれからなる、前立腺癌を治療するための方法が提供される。

【0009】

本明細書では、前立腺癌の治療を必要とする患者に、治療有効量のニラパリブ、治療有効量の酢酸アビラテロン、及び治療有効量のプレドニゾンを投与することを含む、これからなる、及び/又は本質的にこれからなる、前立腺癌を治療するための方法が提供される。

20

【0010】

本明細書では、前立腺癌の治療を必要とする患者に、治療有効量のニラパリブ、治療有効量の酢酸アビラテロン、及び治療有効量のプレドニゾンを投与することを含む、これからなる、及び/又は本質的にこれからなる、前立腺癌を治療するための方法が提供される。

【0011】

また、ヒト患者における前立腺癌の治療に対する、治療的に有効な総量の、ニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びプレドニゾンを含む、これらからなる、及び/又は本質的にこれらからなる、医薬組成物が開示される。

【0012】

本開示はまた、ニラパリブを含む組成物と、酢酸アビラテロンを含む組成物と、プレドニゾンを含む組成物と、前立腺癌を有するヒト患者に当該組成物を投与するための指示書と、を含む、これらからなる、及び/又は本質的にこれらからなるキットを提供する。

30

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】 VCaP腫瘍を有する去勢雄マウスにおける、腫瘍体積に対するニラパリブ及び/又はアビラテロンの効果を示す。

【図2】 VCaP腫瘍を有する去勢雄マウスにおける、生存期間に対するニラパリブ及び/又はアビラテロンの効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明は、本開示の一部を形成する、添付の実施例に関連して解釈される以下の発明を実施するための形態を参照することにより、より容易に理解することができる。本発明は、本明細書に記載する及び/又は示す特定の製品、方法、条件又はパラメータに限定されるものではなく、本明細書で使用される専門用語は実施例を用いて具体的な実施形態を記載する目的のためだけのものであり、請求した発明を制限することを意図するものではないことが理解すべきである。

40

【0015】

本明細書に引用又は記載されているそれぞれの特許、特許出願、及び刊行物の全開示は、本明細書に参考として組み込まれる。

【0016】

50

上記で使用のとき、また本開示全体を通して、以下の用語及び略語は、特に指示のない限り、以下の意味を有するものと理解されたい。

【0017】

本開示では、特に明示しない限り、単数形「a」、「an」及び「the」は、複数形の言及を包含し、特定の数値への言及は、少なくともその特定の値を包含する。したがって、例えば、「材料(an ingredient)」に対する参照は、1種以上のこのような材料、及び当業者に既知であるその等価物等に対する参照である。更に、特定の要素が、X、Y、又はZで「あってもよい」ことを示す場合、そのような使用は、あらゆる場合においてその要素に関する他の選択肢を除外することを意図するものではない。

【0018】

値が、先行詞「約」を用いて近似値として表現される場合、その特定の値は、別の実施形態を形成することが理解される。本明細書で使用するとき、「約X」(Xは数値である)は、好ましくは記載の値の±10%を包括的に指す。例えば、語句「約8」は、7.2～8.8の値を指し、別の例として、語句「約8%」は、7.2%～8.8%の値を指す。存在する場合、全ての範囲は、包括的かつ組み合わせ可能である。例えば、「1～5」の範囲を列挙するとき、列挙した範囲は「1～4」、「1～3」、「1～2」、「1～2及び4～5」、「1～3及び5」等の範囲を含むと解釈すべきである。加えて、代替物のリストが明確に提供される場合、そのようなリストはまた、代替物のいずれかが除外されてもよい実施形態を含み得る。例えば、「1～5」の範囲が記載される場合、そのような記載は、1、2、3、4、又は5のいずれかが除外される状況を支持し得る。ゆえに、「1～5」という記載は、「1及び3～5、ただし2ではない」又は単純に「2は含まれない」を支持し得る。

【0019】

定義

本明細書で使用されるとき、特に定義されない限り、用語「治療する」、「治療すること」、及び「治療」は、腫瘍、又は原発、局所、若しくは転移性の前立腺癌細胞若しくは組織の根絶、除去、改変、管理、又は制御、及び前立腺癌の蔓延の最小化又は遅延を含む。

【0020】

本明細書で使用するとき、特に定義されない限り、語句「治療有効量」は、前立腺癌の治療に有効な治療薬の量を意味する。

【0021】

本明細書で使用するとき、特に定義されない限り、語句「安全な治療」は、前立腺癌の治療に有効な治療薬の量を意味する。

【0022】

本開示は、とりわけ、前立腺癌の治療を必要とする患者に治療有効量のニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンを投与することを含む、前立腺癌を治療する方法に関する。上述したように、生存期間を改善し、増悪を制限する、転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)を有する男性に対する現在の治療選択肢としては、タキサン系化学療法、並びにアバルタミド及びエンザルタミド(XTANDI(登録商標))などのアンドロゲン受容体標的化剤が挙げられる。しかしながら、これらの治療に対して最初に応答しないか又は難治性になるかのいずれかの患者の小集団が残されている。このような患者に対して利用可能である、承認された治療選択肢はない。

【0023】

遺伝毒性損傷に反応して、ポリ(アデノシンニリン酸[ADP]-リボース)ポリメラーゼ(PARP)は、DNA修復を促進するタンパク質を補充する。最近の研究では、DNA修復の促進に加えて、アンドロゲン受容体活性の支持におけるPARPの二重の役割が観察されている。すなわち、CRPCのモデルは、PARP活性の顕著な発現増加を示した。したがって、前臨床モデルにおけるPARP阻害は、去勢の抗腫瘍効果を強化し、去勢抵抗の発症を遅らせた。更に、原発ヒト前立腺腫瘍の生体外培養は、アンドロゲン受容体活性の低下と相関する、PARP阻害に対する有意な抗腫瘍反応を明らかにした。同

10

20

30

40

50

様に、前臨床モデルでは、抗アンドロゲン、ビカルタミド、及びATM阻害剤と共に処理された細胞の生存期間の顕著な減少が、ビカルタミド又はATM阻害剤単独のいずれかで処理されたものと比較して、コロニー形成アッセイにおいて観察された。CRPCにおける去勢療法後にアンドロゲン受容体シグナル伝達が残存する能力を考慮して、本発明者らは、PARP阻害及びアンドロゲン受容体拮抗作用の潜在的相乗作用の主要な役割を特定した。

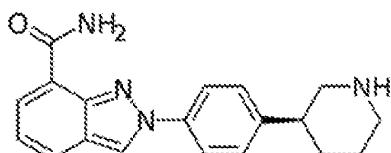
【0024】

以下に示すニラパリブは、PARP-1及びPARP-2デオキシリボ核酸(DNA)修復ポリマーに対する強力な活性を有する、経口利用可能な高選択性ポリ(アデノシン二リン酸[ADP]-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤である。

10

【0025】

【化1】



ニラパリブ

【0026】

ニラパリブ、2-[4-[（3S）-ピペリジン-3-イル]フェニル]インダゾール-7-カルボキサミドの調製は、米国特許第8,071,623号及び同第8,436,185号に記載されており、これらの両方が参考により本明細書に組み込まれる。ニラパリブは、DNA修復異常を有する患者における卵巣、乳房、及び前立腺腫瘍の治療について調査されている。

20

【0027】

B R C A - 1若しくはB R C A - 2遺伝子に対して発現阻害された癌細胞株、又はB R C A - 1及びB R C A - 2変異を有する癌細胞株では、ニラパリブは、細胞周期停止抗増殖活性、続いてアポトーシスを実証している。更に、マウスにおける生体内試験は、ニラパリブが、B R C A - 1欠損乳房、B R C A - 2欠損臍臍及び卵巣癌に対する抗腫瘍活性を有することを示した。

30

【0028】

ニラパリブは、シトクロムP450(CYP)酵素の強力な阻害剤でも誘導剤でもなく、したがって、薬物相互作用(DDI)を引き起こす可能性が低いと考えられる。しかしながら、前臨床データは、ニラパリブがCYP1A2酵素を誘導する中程度の可能性を有することを示している。ニラパリブは、低クリアランス薬であり、生体内では、複数の代謝酵素(CYP及び非CYPの両方)の関与による代謝制限が観察された。したがって、CYP酵素の修飾物質と同時投与される場合、ニラパリブの薬物動態(PK)の大きな変化はないことが予期される。ニラパリブは、P糖タンパク質基質である。動物研究では、中枢神経系(CNS)へのニラパリブの分布が観察されたが、ニラパリブは、意識のあるマウスを用いたCNS安全性試験において神経機能に影響を及ぼさなかった。QTc間隔は、麻酔イヌにおいて影響を受けなかつたが、平均動脈圧、心拍数、及びQRS心臓間隔が増加した。ラット及びイヌにおける繰り返し投与毒性試験では、血液学的毒性が観察されたが、回復期間の終わり(典型的には15~28日)までには分解された。

40

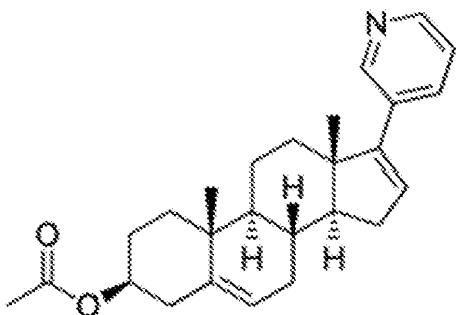
【0029】

ニラパリブが好ましいが、タラゾパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、及びベリパリブなど、任意のPARP阻害剤も、本発明に有益であることが想到される。以下に例示する酢酸アビラテロン(商品名ZYTIGA(登録商標)で入手可能)は、精巣、副腎、及び前立腺腫瘍におけるアンドロゲン合成を遮断する17a-ヒドロキシラーゼ/C17,20-リアーゼ(CYP17)阻害剤である。

50

【0030】

【化2】



酢酸アビラテロン

10

【0031】

アビラテロン、酢酸アビラテロンの活性代謝物は、精巣、副腎、及び前立腺腫瘍組織で発現される2つの酵素、 17α -ヒドロキシラーゼ ($IC_{50} = 2.5 \text{ nM}$) 及び 17α ,
20-リアーゼ ($IC_{50} = 15 \text{ nM}$) として顕性化するCYP17A1を阻害する (17α ,
20-リアーゼより 17α -ヒドロキシラーゼの阻害に対して6倍選択性である)。CYP17は、2つの連続反応を触媒する：(1) 17α -ヒドロキシラーゼ活性による 17α -ヒドロキシ誘導体へのプレグネノロン及びプロゲステロンの変換、並びに(2) 17α ,
20-リアーゼ活性による、それぞれデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) 及びアンドロステンジオンの後続の形成。DHEA及びアンドロステンジオンは、アンドロゲン及びテストステロンの前駆体である。アビラテロンによるCYP17活性の阻害は、このように、DHEA、テストステロン、及びジヒドロテストステロン (DHT) などのアンドロゲンの循環濃度を減少させる。

20

【0032】

酢酸アビラテロンの投与は、循環テロステロン濃度を 1 ng/dL 未満 (すなわち、検出不能) まで低下させる能力を有し、これらの濃度は、去勢 (20 ng/dL) によって達成されるものよりもはるかに低い。去勢に加えて酢酸アビラテロンを投与したことにより、去勢のみに対してDHTの濃度が85%、DHEAの濃度が97~98%、及びアンドロステンジオンの濃度が77~78%低減する効果が見られた。

30

【0033】

ニラパリブ及び酢酸アビラテロンはまた、コルチコステロイド又はグルココルチコイドなどのステロイドと共に投与されるか又は組み合わせられてもよい。ニラパリブ及び酢酸アビラテロン及びステロイドは、同じ組成物中又は異なる組成物中で投与されてもよい。好適なステロイドの非限定的な例としては、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチル-プレドニゾロン、又はデキサメタゾンが挙げられる。投与されるステロイドの量は、単独で投与されるか、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンと組み合わせて投与されるかに関わらず、前立腺癌を治療するのに十分な量である。

【0034】

一実施形態では、ニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びステロイド、具体的にはコルチコステロイド、より具体的にはグルココルチコイドを含む方法及び組成物が本明細書に提供される。本開示の範囲内のステロイドとしては、限定するものではないが、(1)ヒドロコルチゾン (コルチソール；カリブナート (例えば、CORTEF)、経口；リン酸ナトリウム注射 (HYDROCORTONE PHOSPHATE)；コハク酸ナトリウム (例えば、A-HYDROCORT、Solu-CORTEF)；酢酸コルチゾン経口又は注射形態など)、(2)デキサメタゾン (例えば、デカドロン、経口；デドロン-LA注射など)、(3)プレドニゾロン (例えば、Delta-CORTEF、酢酸プレドニゾロン (ECONOPRED)、プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム (HYDELTRASOL)、プレドニゾロンテブテート (HYDELTTRA-TBAなど))、又は

40

50

(4) プレドニゾン DELTASONEなど)、及びこれらの組み合わせが挙げられる。例えば、GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 10TH EDITION 2001を参考されたい。

【0035】

特定の実施形態では、約50mg～約300mgの量の酢酸アピラテロンと、約0.5mg～約3.0mgの量のステロイド、例えば、グルココルチコイドと、を单一の組成物に含み、任意選択的に賦形剤、キャリア、希釈剤などを伴う、単一単位経口固形剤形が想到される。例えば、単一単位剤形は、約250mgの酢酸アピラテロン及び約1.0mg、1.25mg、1.5mg、又は2.0mgのステロイド、例えば、限定するものではないが、コルチコステロイド又はグルココルチコイドなどを含み得る。

10

【0036】

酢酸アピラテロンは、転移性去勢抵抗性前立腺癌の治療としてプレドニゾンと組み合わせて使用することが示されている。

【0037】

本方法によると、ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンが投与される患者は、ホルモン感受性前立腺癌、ホルモンナイーブ局在高リスク前立腺癌、又は去勢抵抗性前立腺癌を有し得る。前立腺癌の全てではないがほとんどは、腺癌であり、患者は、腺癌又は肉腫系前立腺癌を有し得る。これらの場合のいずれにおいても、前立腺癌は転移性であり得る。

20

【0038】

患者は、ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンの第1の用量の前に、前立腺癌の1つ以上の他の種類の治療を受けていてもよい。例えば、患者は、ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンの第1の用量を投与する前に、タキサン系化学療法を受けていてもよい。追加的に又は代替的に、患者は、ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンの第1の用量を投与する前に、少なくとも1種類のアンドロゲン受容体標的療法を受けていてもよい。本発明による、他の治療の終了とニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンの投与との間の期間は、数年、数ヶ月、数週間、数日、1日、又は24時間未満であってもよい。

【0039】

30

ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及び/又はプレドニゾンは、単一のビル(例えば、錠剤又はカプセル)、ボーラス注射などの単一組成物で患者に投与されてもよい。あるいは、ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンは、別々に、すなわち、ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンが、投与前に互いに物理的に分離されるように、患者に投与されてもよい。例えば、ニラパリブ、酢酸アピラテロンが、第1の剤形で投与される一方、プレドニゾンは、第2の別個の剤形で患者に投与されてもよく、又はニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンは、別個の剤形で投与されてもよい。ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンが患者に別々に投与されるとき、それぞれの投与間の期間は、好ましくは最小(例えば、約6時間未満)又は効果的にゼロ(例えば、患者が、一方の剤形はニラパリブを含有し、他方の剤形は酢酸アピラテロン及びプレドニゾンをそれぞれ含有する、2つの別個の剤形を同時に摂取するときなど)であるが、約1分、約2分、約3分、約5分、約7分、約10分、約15分、約20分、約25分、約30分、約40分、約45分、約50分、約60分、約70分、約80分、約90分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約12時間、約13時間、約14時間、又は約15時間であってもよい。ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾン、又は3つ全てを含む医薬組成物については、以下で詳細に説明する。

40

【0040】

ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンの投与は、1日1回であってもよい。換言すれば、ニラパリブは、1日1回投与されてもよく、酢酸アピラテロンは1日1回

50

投与されてもよく、プレドニゾンは1日1回投与されてもよい。場合によっては、1日1回の投与は、ニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びプレドニゾンを含む単一組成物を1日1回患者に投与することを含む。他の実施形態では、1日1回の投与は、1日1回、ニラパリブを含む単一組成物を患者に投与することと、1日1回、酢酸アビラテロンを含む第2の組成物を患者に投与することと、1日1回、プレドニゾンを含む第3の組成物を患者に投与することと、を含む。1日1回の投与は、代替的に、ニラパリブの1日1回の用量を集合的に構成する1つ以上の組成物を1日の期間中に患者に投与することと、酢酸アビラテロンの1日1回の用量を集合的に構成する1つ以上の組成物を1日の間に患者に投与することと、プレドニゾンの1日2回以上の用量を構成する2つ以上の組成物を投与することと、を含んでもよい。例えば、ニラパリブが、患者に1日1回単一の組成物で患者に投与される一方、酢酸アビラテロンは、1日1回2つ以上の別個の剤形の形態で患者に投与され、プレドニゾンは、それぞれ1日1回ずつ、2つ以上の別個の剤形の形態で患者に投与されてもよい。前述の説明によって抱持される任意の投与レジメンが想到される。

【0041】

患者に投与されるニラパリブの量は、約30～約400mg/日、約50～約350mg/日、約75～約325mg/日、約100～約300mg/日、約100～約275mg/日、約125～約250mg/日、約150～約225mg/日、約175～約225mg/日、若しくは約190～約210mg/日、又は約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約110、約120、約130、約140、約150、約160、約170、約180、約190、約200、約210、約220、約230、約240、約250、約260、約270、約280、約290、約300、約310、約320、約330、約340、若しくは約350mg/日であってもよい。

【0042】

患者に投与される酢酸アビラテロンの量は、約500～約1500mg/日、約600～約1300mg/日、約700～約1200mg/日、約800～約1200mg/日、約900～約1100mg/日、約950～約1050mg/日であってもよく、又は約500、約600、約700、約750、約800、約850、約875、約900、約925、約950、約1000、約1025、約1050、約1075、約1100、若しくは約1125mg/日であってもよい。

【0043】

患者に投与されるプレドニゾンの量は、約1～約25mg/日、約2～約23mg/日、約3～約20mg/日、約4～約18mg/日、約5～約15mg/日、約6～約12mg/日、約7～約11mg/日、約8～約11mg/日、約9～約11mg/日であってもよく、又は約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、若しくは約25mg/日であってもよい。

【0044】

本方法は、ニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びプレドニゾンを、複数の日数、週数、月数、又は年数にわたって患者に投与することを含んでもよい。好ましくは、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの投与は、1日1回行われ、プレドニゾンの投与は、1日2回行われる。ニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びプレドニゾンの量は、経時的に（すなわち、日ごとに）一定であってもよく、又は経時的に増減してもよい。例えば、1日に投与されるニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びプレドニゾン、又はこれらのうちの2つ若しくは3つ全ての量は、投与1日後、投与2、3日後、投与1週間後に増減してもよく、新しい投与量は、任意の所望の期間、例えば、数日間、数週間、若しくは数ヶ月間維持されてもよく、又は所望の間隔後に数日間、数週間、若しくは数ヶ月間にわたって維持されてもよく、又は所望の間隔後に後続的に増減されてもよい。このようにして、本方法は、ニラパリブの用量（例えば、1日1回投与されるニラパリブの量）を経時的に少なくとも1回増加させることを含んでもよい。本方法は追加的に又は代替的に、酢酸アビラテロンの投与（例えば、1日1回に投与される酢酸アビラテロンの量）を経時的に少なくとも1回増加

10

20

30

40

50

させることを含んでもよい。本方法は追加的に又は代替的に、プレドニゾンの投与（例えば、1日に投与されるプレドニゾンの総量）を経時的に少なくとも1回増加させることを含んでもよい。増加又は減少の量は、百分率で表すことができ、そのような状況下では、増加又は減少の単一エピソードの量は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、又は約100%超であつてよい。

【0045】

本明細書には、ニラパリブなどの治療有効量のP A R P阻害剤、酢酸アビラテロンなどの17 - ヒドロキシラーゼ / C 17 , 20 - リアーゼ阻害剤（すなわち、3 - アセトキシ - 17 - (3 - ピリジル) アンドロスター - 5 , 16 - ジエン）、並びにプレドニゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレニゾロン、及びデキサタメタゾンなどのグルココルチコイドが、患者、例えば、癌の治療を必要とする患者に、限定するものではないが抗癌剤又はステロイドを含む、少なくとも1つの治療有効量の追加治療薬と組み合わせて投与される、方法が記載される。このような方法はまた、現在癌治療を受けている個体を含む、難治性癌を有する個人に対して有効な治療を提供することもできる。したがって、特定の実施形態では、本方法は、患者における抵抗性前立腺癌の治療を目的とし、抗癌剤を現在受容している患者に、治療有効量の17 - ヒドロキシラーゼ / C 17 , 20 - リアーゼ阻害剤を投与する。

【0046】

このような組成物において、ニラパリブは、それ自体が治療的に有効な量で存在してもよく、酢酸アビラテロンは、それ自体によって治療的に有効な量で存在してもよく、プレドニゾンは、それ自体によって治療的に有効な量で存在してもよく、又はこれらの条件のうちの2つ以上が適用されてもよい。他の実施形態では、ニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びプレドニゾンの総量は、一緒に考慮した場合、治療有効量を表してもよく、すなわちニラパリブの量は、それ自体では治療的に有効ではなく、アビラテロンの量はそれ自体では治療的に有効ではなく、プレドニゾンの量はそれ自体では治療的に有効ではない。本組成物の目的のための「治療有効量」は、本方法に関連して上述したように定義される。

【0047】

有効成分を含む組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性若しくは油性懸濁液、分散性の粉末若しくは顆粒、エマルション、硬質若しくは軟質カプセル、又はシロップ剤若しくはエリキシル剤などの経口使用に適した形態とすることができます。

【0048】

経口使用を目的とした組成物は、医薬組成物の製造の技術分野では既知のいずれかの方法に従って調製することができ、かかる組成物は、医薬的に洗練された、味のよい製剤を提供するために甘味剤、香味剤、着色剤、及び防腐剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含むことができる。錠剤は、有効成分を、錠剤の製造に適した無毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合された状態で含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスターチ、又はアルギン酸などの顆粒化及び崩壊剤；例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン又はアカシアなどの結合剤；及び、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクなどの潤滑剤とすることができます。錠剤はコーティングされていてもよく、又は薬剤の不快な味を隠すか若しくは消化管における崩壊及び吸収を遅らせ、これにより長期にわたって持続する作用をもたらすための既知の技術によりコーティングされていてもよい。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルセルロースのような水溶性マスキング材料、又はエチルセルロース、酢酸酪酸セルロースのような時間遅延材料を用いることができる。

【0049】

経口使用のための製剤は、有効成分が、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又

10

20

30

40

50

はカオリンのような不活性の固体希釈剤と混合されたハードゼラチンカプセルとして、あるいは有効成分が、例えばポリエチレングリコールのような水溶性担体、又は例えばピーナッツ油、流動パラフィン、若しくはオリーブ油などの油性媒質と混合されたソフトゼラチンカプセルとして与えることもできる。

【0050】

水性懸濁液は、活性物質を水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合された状態で含有する。かかる賦形剤は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、及びアカシアガムなどの懸濁化剤であり、分散剤又は湿潤剤は、例えばレシチンなどの天然に存在するホスファチド、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えばステアリン酸ポリオキシエチレン）、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタナー）、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物（例えばポリエチレンソルビタンモノオレエート）、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合生成物（例えばポリエチレンソルビタンモノオレエート）とすることができる。水性懸濁液は、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチル又はp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピルなどの1種類以上の防腐剤、1種類以上の着色剤、1種類以上の香味剤、及びスクロース、サッカリン又はアスパルテームなどの1種類以上の甘味剤も含むことができる。

10

【0051】

油性懸濁液は、有効成分を、例えばアラキス油、オリーブ油、ごま油若しくはココナッツ油などの植物油、又は流動パラフィンなどの鉱物油中に懸濁することによって配合することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蠍、硬質パラフィン、又は上述のものなどのセチルアルコール甘味剤を含有してもよく、香味剤を添加して、口当たりのよい経口製剤を提供することができる。これらの組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソール又は-トコフェロルなどの酸化防止剤の添加によって保存することができる。

20

【0052】

水を加えることによる水性懸濁液の調製に適した分散性の粉末及び顆粒によって、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤、及び1種類以上の防腐剤と混合された有効成分が得られる。適当な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、既に上記に述べたものに例示される。例えば、甘味剤、香味剤、及び着色剤などの更なる賦形剤が存在してもよい。これらの組成物は、アルコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって保存することができる。

30

【0053】

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルションの形態とすることもできる。油相は、例えばオリーブ油又はアラキス油などの植物油、又は例えれば流動パラフィンなどの鉱物油、又はこれらの混合物とすることができます。適当な乳化剤は、天然に存在するホスファチド（例えば大豆レシチン）、及び脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導されたエステル又は部分エステル（例えばソルビタンモノオレエート）、及び当該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）であり得る。エマルションは、甘味剤、香味剤、防腐剤、及び酸化防止剤を更に含むこともできる。

40

【0054】

シロップ剤及びエリキシル剤は、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、又はスクロースなどの甘味剤と配合することができる。かかる配合物は、粘滑剤、防腐剤、香味剤及び着色剤、並びに酸化防止剤を更に含むことができる。

【0055】

医薬組成物は、滅菌注射水溶液の形態とすることができます。使用することができる許容されるビヒクル及び溶媒としては、例えば、水、リングル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。

【0056】

50

滅菌注射製剤は、有効成分が油相中に溶解された滅菌注射水中油型マイクロエマルションとすることもできる。例えば、有効成分を最初に大豆油とレシチンとの混合物中に溶解することができる。次いで、この油性溶液を水とグリセロールとの混合物中に導入し、処理してマイクロエマルションを形成する。

【0057】

注射溶液又はマイクロエマルションは、局所ボーラス注射により患者の血流中に導入することができる。あるいは、溶液又はマイクロエマルションを、本化合物の一定の循環濃度が維持されるような形で投与することが有利となる場合もある。このような一定濃度を維持するには、連続的な静脈内送達装置を利用することができる。かかる装置の一例として、Deltec CADD-PLUS（商標）モデル5400静脈内ポンプがある。

10

【0058】

医薬組成物は、筋肉内及び皮下投与用の滅菌注射水性又は油脂性懸濁液の形態とすることもできる。この懸濁液は、上記に述べたような適当な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して既知の技術に従って配合することができる。滅菌注射製剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射溶液又は懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール溶液とすることもできる。更に、滅菌不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒質として便宜よく使用される。この目的では、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含むいずれの無菌性不揮発性油も用いることができる。更に、オレイン酸などの脂肪酸も注射製剤の調製に使用することができる。

【0059】

ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンを含む組成物は、薬剤の直腸投与用の坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬剤を、通常の温度では固体であるが直腸内の温度で液体であり、したがって直腸内で溶けて薬剤を放出する適当な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。そのような材料としては、カカオ脂、グリセリン化ゼラチン、硬化植物油、分子量の異なるポリエチレングリコールとポリエチレングリコールの脂肪酸エステルとの混合物が挙げられる。

20

【0060】

局所的使用には、本化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液などが用いられる。本開示の目的では、局所適用は、マウスウォッシュ及びうがい薬を含む。

【0061】

ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンを含む組成物は、適当な鼻腔内ビヒクル及び送達装置の局所的使用により鼻腔内形態で、又は当業者には周知の経皮パッチの形態を用いて経皮的経路により投与することができる。経皮的送達系の形態で投与するには、用量投与は当然のことながら投与レジメン全体を通じて間欠的ではなく連続的に行われる。

30

【0062】

ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンを含む組成物が患者に投与される際、それぞれの薬剤に選択される用量レベルは、限定するものではないが、特定の化合物の活性、個人の症状の重症度、投与経路、投与時間、化合物の排出速度、治療の継続期間、併用される他の薬剤、化合物、及び／又は材料、並びに患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康状態、及び既往歴を含む様々な因子に応じて決められる。ニラパリブの量、酢酸アピラテロンの量、及びプレドニゾンの量、並びに投与経路は、最終的には医師の判断に委ねられるが、用量は一般的に、顕著な有害又は有毒の副作用を生じることなく作用部位において所望の効果を得る局所濃度を実現するようなものである。

40

【0063】

組成物は、例えば、約100～約350mgのニラパリブ、約100～約1500mgの酢酸アピラテロン、及び約2～約15mgのプレドニゾンを含んでもよい。

【0064】

例えば、本組成物は、ニラパリブを、例えば、100～約350mg、約100～約340mg、約125～約340mg、約150～約325mg、約175～約325mg

50

、約200～約300mgの量で含んでもよく、又は約100、約110、約120、約130、約140、約150、約160、約170、約180、約190、約200、約210、約220、約230、約240、約250、約260、約270、約280、約290、約300、約310、約320、約330、約340、又は約350mgであってもよい。

【0065】

本組成物はまた、酢酸アビラテロンを、例えば、約100～約1500mg、約125～約1400mg、約150～約1300mg、約175～約1200mg、約200～約1175mg、約225～約1150mg、約250～約1100mg、約250～約1075mg、約250～約1050mg、約250～約1000mg、約300～約950mg、約350～約900mg、約400～約850mg、約450～約800mg、又は約500～約700mgの量で含んでもよく、又は約100、約150、約175、約200、約225、約250、約275、約300、約325、約350、約375、約400、約450、約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950、約1000、約1050、約1100、約1150、約1200、約1250、約1300、約1350、約1400、約1450、又は約1500mgであってもよい。

10

【0066】

本組成物はまた、プレドニゾンを、例えば、約2～約15mg、約2～約14、約3～約13、約4～約12、約5～約11、約5～約10、約6～約11、約7～約11、約8～約11、約9～約11の量で含んでもよく、又は約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、又は約15mgであってもよい。

20

【0067】

また、ニラパリブを含む組成物、酢酸アビラテロンを含む組成物、プレドニゾンを含む組成物、及び、前立腺癌を有するヒト患者に当該組成物を投与するための指示書と、を含むキットも開示される。指示書は、1日1回、1日2回、又は1日複数回、それぞれの組成物を投与するための指示を提供し得る。例えば、指示書は、ニラパリブを含む組成物及び酢酸アビラテロンを含む組成物を、1日1回、前立腺癌を有するヒト患者に投与するための指示と、プレドニゾンを含む組成物を、1日2回、ヒト患者に投与するための指示と、を提供し得る。

30

【0068】

本キットでは、ニラパリブを含む組成物、酢酸アビラテロンを含む組成物、及びプレドニゾンを含む組成物は、別個の組成物を表してもよく、又はニラパリブを含む組成物、酢酸アビラテロンを含む組成物、及びプレドニゾンを含む組成物のうちの2つ以上は、まったく同一であってもよい。換言すれば、後者の条件では、本キットは、上記のようなニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びプレドニゾンのうちの2つ又は全てを含む、本開示による組成物を含む。ニラパリブを含む組成物、酢酸アビラテロンを含む組成物、及びプレドニゾンを含む組成物は、それぞれ別個の組成物を表すか否かにかかわらず、それぞれの組成物は、本発明の医薬組成物について上述した特性を有し得る。ゆえに、本キットの組成物（複数可）は、任意の所望の投与経路用に構成されてもよく、前述の説明に従って、任意の賦形剤、添加剤、及びそれぞれの薬物の量を含有してもよく、例えば、それぞれの組成物は、例えば、本組成物に関する前述の説明に従って、約100～約350mgのニラパリブ、約100～約1500mgの酢酸アビラテロン、及び約2～約15mgのプレドニゾン（又はこれらの任意の組み合わせ）を含んでもよい。

40

【0069】

いくつかの例では、酢酸アビラテロンを含む組成物は、患者への経口投与用に構成された剤形（すなわち経口剤形）であり、プレドニゾンを含む組成物は、患者への経口投与用に構成された剤形であり、ニラパリブを含む組成物は、患者への経口投与用に構成された剤形であり、キットは、ニラパリブを含む1剤形ごとに酢酸アビラテロンを含む剤形のう

50

ちの2～5つと、ニラパリブを含む1剤形ごとにプレドニゾンを含む剤形のうちの1～3つと、を含む。したがって、このようなキットの意図する投与レジメンは、患者に投与される酢酸アビラテロンを含む剤形のうちの2～5つごと及びプレドニゾンを含む剤形のうちの1～3つごとに、ニラパリブを含む剤形のうちの1つを投与することになる。例えば、このようなキットに関連する1日1回の投与は、ニラパリブ、酢酸アビラテロンを含む剤形のうちの2～5つ、及びプレドニゾンを含む剤形のうちの1～3つの剤形を含む、カプセルなどの単一剤形を投与することを含んでもよい。このような場合、酢酸アビラテロン及びプレドニゾンを含むそれぞれの剤形は、治療有効量を提供するよりも少ない酢酸アビラテロン及びプレドニゾンを個別に含有してもよいが、これらはそれぞれ、2～5つ又は1～3つの群で摂取されることが意図されているため、2～5つ又は1～3つの剤形の組み合わせは、それぞれ治療有効量の酢酸アビラテロン及びプレドニゾンを表すことになる。一実施形態では、本キットに関連付けられた投与は、ニラパリブを含む単一剤形、酢酸アビラテロンを含む4つの剤形、及びプレドニゾンを含む2つの剤形を投与することを含む。

【0070】

ある特定の場合、ニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びプレドニゾンのうちの1つ以上は、1日複数回のレジメンで投与され、ニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びプレドニゾンの残りのいずれか又は両方は、1日1回投与される。例えば、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンが、1日1回の投与である一方、プレドニゾンは、1日2回又は3回投与されてもよい。一実施形態は、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンを1日1回投与し、プレドニゾンを1日2回投与することを含む。特定の実施形態では、本キットに関連付けられた投与は、ニラパリブを含む単一剤形、酢酸アビラテロンを含む4つの剤形、及びプレドニゾンを含む2つの剤形を投与することを含み、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンは、1日1回投与され（すなわち、別個の剤形のそれぞれが、单一事例で一緒に投与される）、プレドニゾンは、1日2回投与される（すなわち、プレドニゾンを含む剤形のうちの1つは、特定の日のある時点で投与され、プレドニゾンを含む剤形のうちの2つ目は、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、又は12時間後など、特定の日の後の時点で投与される）。

【0071】

前述の投与レジメン、又は別のレジメンのいずれを適用するかに応じて、指示書は、キットに含まれる組成物（複数可）の1日1回の投与を提供するための適切な指針を提供する。

【0072】

本発明を、以下の実施例で更に定義する。これらの実施例が、本発明の好ましい実施形態を示している一方で、実例としてのみ提供され、添付の特許請求の範囲を限定するものと解釈すべきでないことを理解されたい。以上の議論及びこれらの実施例から、当業者は、本発明の必須の特徴が、その精神及び範囲を逸脱しないで、種々の利用及び条件に適合するように、本発明を様々に変更及び改変することができることを確認することが可能である。

【実施例】

【0073】

実施例1 - 患者評価を伴う併用療法

ニラパリブは、患者への1日1回経口投与のための200mgのカプセル又は錠剤として提供され、酢酸アビラテロンは、1日1回経口投与のためのカプセル又は錠剤（4×250mg、全用量1000mg）として提供され、プレドニゾンは、1日2回経口投与のための錠剤又はカプセル（2×5mg）（1日2回、1回1錠の5mg錠剤）として提供される。ニラパリブの投与は、ニラパリブ単剤療法に対する現在の臨床投与量の67%である、1日1回200mgの開始投与量で開始される。酢酸アビラテロンの用量、1日1回1000mgは、治療期間全体にわたって不变であり、プレドニゾンの用量、1日2回5mgも同じく治療期間中不变である。全ての薬剤は、サイクル1、1日目以降、一緒に

10

20

30

40

50

投与される。薬剤は、まるごと飲み込まなければならない。患者は、薬物動態（PK）試料採取が行われる日を除いて、午前中にそれらの用量を（食べ物あり又はなしで）摂取する。水は許容される。2時間のPK血液試料が採取された後、スナック（例えば、クラッカー、チーズ、及びジュース）が与えられ、標準的な昼食（例えば、チーズ、レタス、トマト、及びスプレッド付きのターキーサブマリンサンドイッチ並びに紅茶又はコーヒー1カップ）が、PK血液試料を採取した4時間後に提供され、標準的な夕食（例えば、チキン、ブロッコリ、及びライス並びに紅茶又はコーヒー1カップ）が、PK血液試料を採取した8時間後に提供される。

【0074】

薬物動態評価。血液試料は、PK及び薬力学評価の時間及び事象スケジュールにより、サイクル1の28日目に24時間の投与間隔で採取される。ニラパリブ及びその主要代謝産物（M1）、並びに酢酸アピラテロン及びその活性代謝産物、アピラテロンの血漿中濃度を、プレドニゾンの血漿中濃度と共に測定する。ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンの以下の定常状態の鍵PKパラメータを計算する。

10

【0075】

抗腫瘍活性評価。抗腫瘍活性評価は、以下を含む。

【0076】

【表1】

- ・腫瘍測定：胸部、腹部、及び骨盤CT又はMRIスキャン、並びに全身骨スキャン(^{99m}Tc)、
- ・血清前立腺特異抗原（PSA）・生存状態
- ・CTC・SSEs

20

【0077】

前立腺特異的抗原（PSA）評価を実施し、Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) の推奨を適用する。治療フェーズにて、放射線核種の骨スキャン又はCT/MRI撮像評価は、PSAの増悪又は臨床的増悪の疑いの観察の場合に、施設ガイドラインに従って研究者の裁量において任意選択的に行われる。

【0078】

全ての登録被験者が分析される。抗腫瘍活性についての評価が行われる。評価。PSA評価及び骨増悪評価は、PCWG3推奨に基づき、軟組織（内臓及び/又は結節性疾患）評価は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1に基づく。

30

【0079】

抗腫瘍活性は、以下のように分析される。

- ・12週目のPSA低下：ウォーターフォールプロットを用いた12週目のベースラインからのPSAパーセント変化（上昇又は落下）。
- ・最大PSA低下：ウォーターフォールプロットを用いた任意の時点での最大変化（上昇又は落下）。
- ・ベースライン後8週目の血液7.5mLごとにCTC = 0として定義されたCTC反応。

・PCWG3基準による骨増悪のエビデンスのない、RECIST Version 1.1によって定義されるとおりの軟組織（内臓及び/又は結節性疾患）の客観的奏効率（ORR）。

40

【0080】

奏効率の分析が集計され、その両側95%の正確信頼区間も提示される。

【0081】

抗腫瘍評価は、時間及び事象スケジュール1及び2における指定のとおりに行われる。予定されていない評価は、臨床的に示されている場合に考慮される必要があり、結果はeCRFに収集される。抗腫瘍活性評価は、以下を含む。

腫瘍測定：胸部、腹部、及び骨盤CT又はMRIスキャン、及び全身骨スキャン(^{99m}Tc)

50

Tc）。個々の被験者の評価全体にわたって、同じ撮像様式が使用されるべきである。撮像は、研究者によって評価される。反応又は増悪の第1の文書化の後、確認のために約4週間後に反復撮像が必要とされる。

【0082】

【表2】

・血清PSA	・生存状態
・CTC	・症候性骨関連事象(SSEs)

【0083】

PSA、撮像、及びCTCによる治療反応の評価は、PCWG3基準に従って実行される。SSEsは、PCWG3基準に従って評価されるべきである。腫瘍評価及びPSAによる増悪は、PCWG3に従って評価されるべきである。

10

【0084】

薬力学。末梢血単核球(PBMC)の単離のための血液試料を採取する。末梢血単核球(PBMC)の溶解物を使用して、化学発光酵素結合免疫吸着アッセイによってPBMC中のポリADP-リボースを定量化する。

【0085】

バイオマーカー評価。全ての患者は、腫瘍組織(保管されているか、又は最近採取されたもの)と、バイオマーカー分析の判定のためにスクリーニングフェーズで採取された血液試料と、を有する。結果は、適格性を決定しない。

20

【0086】

DNA修復異常についてのバイオマーカー陽性試料

患者がバイオマーカー陽性であるかを評価するため、患者にとってより便利でありながら、バイオマーカー陽性状態を決定するための組織に基づいた分析よりも速やかな方法を提供する、血液に基づいたアッセイが試験期間中に利用できるようになり得る。血液に基づいたアッセイが利用可能となる前に、腫瘍組織(保管されているか、又は最近採取されたもの)の分析を行う必要がある。どの時点で試験に入ったかにかかわらず、全ての患者が分析(すなわち、一致試験及びプリッジング試験)に使用できる同じバイオマーカーデータを有するように、腫瘍組織及び血液試料の両方を事前スクリーニングのインフォームドコンセントフォーム(ICF)に署名した全ての患者から得る。バイオマーカー陽性を判定するためのプロセスは、血液に基づいたアッセイが利用可能となる前に事前スクリーニングフェーズに入る患者では、血液に基づいたアッセイが利用可能となった後で事前スクリーニングフェーズに入る患者と比較して異なる。しかしながら、腫瘍組織及び血液の両方におけるバイオマーカー陽性の状態は全ての患者について評価を行う。

30

【0087】

試験に適性を有すると判断されるためには、患者は腫瘍組織(保管されているか、又は最近採取されたもの)又は利用可能な場合には血液検査によってバイオマーカー陽性であることが確認されなければならない。この試験で対象とされるバイオマーカー及びバイオマーカー陽性の基準を表1に示す。二対立遺伝子損失の代理となるもの(例えばコピー数の喪失を伴う突然変異の同時発現頻度)を定義するために分析を行い、これらの代理を、かかる情報が入手可能になった際にバイオマーカー陽性の判定に用いることができる。

40

【0088】

【表 3】

表 1：バイオマーカーのパネル及び陽性の基準

遺伝子	定義	陽性に必要なゲノム損傷
BRCA-1	乳癌遺伝子 <u>1</u>	エラー！参照ソースが見つからない。 一ホモ接合性欠失
BRCA-2	乳癌遺伝子 <u>2</u>	一ヘテロ接合性欠失 + 有害突然変異
FANCA	ファンコニ貧血相補性グループA遺伝子	一ヘテロ接合性コピー中性喪失 + 有害突然変異
PALB2	<u>BRCA2</u> 遺伝子のパートナー及びローカライザー	
CHEK2	チェックポイントキナーゼ <u>2</u> 遺伝子	
BRIP1	<u>BRCA1</u> 相互作用タンパク質C末端ヘリカーゼ <u>1</u> 遺伝子	
HDAC2	ヒストン脱アセチル化酵素 <u>2</u> 遺伝子	
ATM	毛細血管拡張性運動失調症変異遺伝子	
ATM	毛細血管拡張性運動失調症変異遺伝子	キナーゼ触媒ドメインの一対立遺伝子有害突然変異
コントロール遺伝子		
AR	アンドロゲン受容体遺伝子	
TP53	腫瘍タンパク質 <u>53</u> 遺伝子	

【0089】

全ての遺伝子における一対立遺伝子喪失は、二対立遺伝子喪失に関する既存のアルゴリズムの有効性が確認されるまで試験へのエントリーは許容される。

【0090】

循環腫瘍細胞

血液試料を「時間及び事象のスケジュール」に示された時点で Cellsave チューブに採取する。CTC の計数は、中央臨床検査室で評価して試験薬剤への反応を評価する。

【0091】

RNA用の全血

全血試料を Paxgene チューブに採取する。前立腺腫瘍に見られる複数のリボ核酸(RNA)転写産物が RNA 中で検出可能であり、これらの試料の分析は、ニラバリブによって生じ得る抵抗性の潜在的な機序の評価を可能とする。

【0092】

循環腫瘍DNA

治療過程で採取した血漿試料を用いて、循環腫瘍DNA(ctDNA)により経時的に観察されるDNA修復異常のレベル又は種類の変化についてスクリーニングし、ニラバリブに対する抵抗性の潜在的なマーカーについて監視する。

【0093】

全ての被験者は、腫瘍組織(保管されているか、又は最近採取されたもの)と、バイオマーカー分析の判定のためにスクリーニングフェーズで採取された血液試料と、を有する。結果は適格性を決定しない。バイオマーカーと抗腫瘍活性との間の関連性の評価を行うことができる。腫瘍DNAと循環腫瘍DNAとの間のゲノム異常の一致を評価することもできる。循環腫瘍細胞(CTC)は、試験薬物に対する反応について評価される。

【0094】

安全性の評価。安全性の評価は、有害事象報告の医療レビュー及びバイタルサイン測定の結果、心電図(12リード)、物理的検査、臨床検査、及び Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status の結果に基づく。

【0095】

薬物動態及び薬物動態/薬力学分析。個別及び平均血漿濃度-時間データを記述統計と共にようやくし、ニラバリブ及びその主要代謝産物(M1)並びに酢酸アビラテロン及びその活性代謝産物(アビラテロン)の濃度-時間プロファイルをプロットする。PKパラメータを記述統計と共に要約する。ニラバリブ、酢酸アビラテロン、プレドニゾン、及び

10

20

30

40

50

薬力学又は臨床活性又は安全エンドポイント間の関係を、任意選択的に評価する。

【 0 0 9 6 】

抗腫瘍活性分析。患者を、抗腫瘍活性について分析する。P S A 評価は、P C W G 3 推奨に基づくものであり、以下のとおりである：P S A 奏効率：試験中ベースラインからの 50 % の低下であり、3 ~ 4 週間後の 2 回目の測定によって確認される；12 週目の P S A 反応：ウォーターフォールプロットを用いた 12 週目のベースラインからの変化率（上昇又は下降）；50 % の最大 P S A 低下：ウォーターフォールプロットを用いた任意の時点での最大変化（上昇又は下降）。

【 0 0 9 7 】

安全性の分析。評価される安全パラメータは、A E の発生率、強度、及びタイプ、バイタルサイン測定値、E C G、物理的検査（異常は A E として記録される）、E C O G P S、及び臨床検査結果である。

10

【 0 0 9 8 】

実施例 2 - 去勢雄マウスに生着したヒト前立腺腫瘍モデル（V C a P）におけるニラパリブ + アビラテロンの有効性

目的：この試験は、ヒト V C a P 前立腺腫瘍を有する去勢雄マウスにおける、アビラテロンと組み合わせたニラパリブの有効性を評価した。読み出しへは、腫瘍体積及び生存期間であった。

【 0 0 9 9 】

細胞培養

20

ヒト V C a P 前立腺腫瘍株は、去勢抵抗性前立腺癌患者の椎骨転移から誘導された。V C a P 腫瘍細胞は、T M P R S S 2 - E R G 融合を行い、アンドロゲン受容体を発現する。V C a P 腫瘍細胞株を、空気中 C O 2 、5 % の大気にて 37 °C で、10 % のウシ胎児血清を添加した D M E M 培地中に維持した。腫瘍細胞を、トリプシン - E D T A 処理によって週に 2 回継代培養した。細胞は、腫瘍注射の指標的増加フェーズにあるときに採取した。

【 0 1 0 0 】

腫瘍細胞注射及び試験設計

それぞれのマウスの右脇腹に、腫瘍を発達させるための M a t r i g e l を含む P B S (1 : 1) 0.1 m L 中に V C a P 腫瘍細胞 (1×10^7) を皮下注射した。腫瘍細胞接種日を 0 日目とした。約 200 mm³ の平均腫瘍サイズを確保するため、マウスを治療群に分散させ、その時点で、全てのマウスに対して去勢を行った。治療は、それぞれの群における試験用物品の投与及び動物数を示す表 2 に概説されるように、去勢 1 日後に開始された。治療開始前の群分けの日付は、群分け後の 0 日目（P G - D 0）として示された。投与を 35 日間継続し（57 日目）、投与中及びそれぞれのマウスが試験エンドポイントに到達するまで、マウスの腫瘍体積を監視した。腫瘍体積が 1500 mm³ に達したときにマウスを安楽死させた。

30

【 0 1 0 1 】

腫瘍体積は、キャリバーを用いて週に 2 回、二次元で測定し、a 及び b がそれぞれ、腫瘍の長さ及び幅である、式： $V = 0.5 a \times b^2$ を用いて体積を mm³ で表した。

【 0 1 0 2 】

40

50

【表4】

表2：試験設計

群	N	処置	用量(mg/kg)	用量経路	スケジュール
1	10	ビヒクル1+ビヒクル2	—	経口+経口	Qd×35(A. M.)+Qd×35(P. M.)
2	10	ニラパリブ	31.4mg/kgで、PG-D5から50mg/kgに調整	経口	Qd×35(P. M.)
3	10	アビラテロン	200mg/kg	経口	Qd×35(A. M.)
4	10	アビラテロン+ニラパリブ	31.4mg/kgで、PG-D5+200mg/kgから50mg/kgに調整	経口+経口	Qd×35(A. M.)+Qd×35(P. M.)

注：

1. N：動物の数。

2. 投与体積：体重に基づいて調節した(10 μL/g)。

3. アビラテロンを最初に投与し、続いてニラパリブを7~8時間後に投与した。

【0103】

データ分析及び統計

プリズム(GraphPadバージョン7)を使用して、全てのデータをグラフ化し、中央寿命、生存期間、及び腫瘍体積を含む特定の計算を実施した。ログランクマンテル・コックス検定を使用して、生存期間データを評価した。

【0104】

腫瘍増殖阻害(TGI)は、以下のように計算した: TGI(%) = 100 × (1 - T/C)。T及びCはそれぞれ、所定の日の処置群及び対照群の平均腫瘍体積である。

p値 < 0.05 を有意であるとみなした。

【0105】

結果

それぞれの治療は、23~57日目の投与期間中に、ビヒクル対照と比較して腫瘍増殖を阻害した(図1)。ニラパリブは、ビヒクル対照と比較して、41~55日目から約25%腫瘍増殖を阻害した。アビラテロンは、対照群と比較して、37~55日目からの腫瘍増殖のより大きな阻害(35%~46%の範囲)を示した。ニラパリブとアビラテロンとの組み合わせは、ビヒクル対照群と比較して、37~55日目(38%~58%の範囲)から腫瘍増殖の最も劇的な阻害を示した。

【0106】

58日目の腫瘍増殖阻害(TGI)は、表3で計算されており、それぞれの治療が対照群と比較して腫瘍増殖を有意に減少させたことを示している。これらの結果は、単剤としてのニラパリブ又はアビラテロンは、VCAP腫瘍の増殖を阻害したが、ニラパリブ/アビラテロンの組み合わせが腫瘍増殖を阻害するのに最も効果的であったことを示している。

【0107】

【表5】

表3. 腫瘍増殖阻害分析による試験化合物の抗腫瘍活性

群	処置	用量(mg/kg)	1日の腫瘍	TGI (%) ^b	P値 ^c
1	ビヒクル1+ビヒクル2	—	839±32	—	—
2	ニラパリブ	31.4mg/kgで、PG-D5から50mg/kgに調整	664±50	20.8	0.032
3	アビラテロン	200mg/kg	523±51	37.6	<0.001
4	アビラテロン+ニラパリブ	200mg/kg+31.4mg/kgで、PG-D5から50mg/kgに調整	355±35	57.7	<0.001

注：a：平均±SEM；b，c：対ビヒクル対照。TGI、腫瘍増殖阻害。

【0108】

生存曲線及び統計を図2及び表4に示す。ビヒクル対照群は、77.5日のMLSを示した(表3)。ニラパリブ単独は、ビヒクル対照群と比較してMLSを増加させず、有意な生存期間効果もたらさなかった。アビラテロン単独では、MLSを10.5日増加させ、ビヒクル対照群に対する生存期間を有意に増加させた($p = 0.0192$)。ニラパリブ/アビラテロン群の組み合わせは、生存期間に対する最大の影響を示し、MLS 10.5.5日を示し、ビヒクル対照群に対する生存期間を有意に増加させた($p < 0.0001$)。ニラパリブ/アビラテロン治療はまた、生存を単剤ニラパリブ($p < 0.0001$)及びアビラテロン($p = 0.0021$)よりも有意に延長させた。

【0109】

これらの結果は、単剤としてのニラパリブ又はアビラテロンが、VCA-P腫瘍を有するマウスの生存期間を有意に延長させたことを実証しているが、ニラパリブ/アビラテロンの組み合わせは、生存期間を延長させるのに最も効果的であったことを実証している。

【0110】

【表6】

表4. 腫瘍を有するマウスの生存期間に対するニラパリブ及び/又はアビラテロンの効果

群	処置	MLS(日数) ^a	ILS(%)	P値 ^b
1	ビヒクル1+ビヒクル2 ニラパリブ	77.5(69~93)	—	—
2	(31.4mg/kgで、PG-D5から 50mg/kgに調整) アビラテロン (200mg/kg)	79(72~93)	-0.6	0.999
3	アビラテロン (200mg/kg)+ニラパリブ	88(79~104)	13.1	0.026
4	(200mg/kg+31.4mg/kgで、 PG-D5から50mg/kgに調節)	105.5(97~111)	31.0	<0.001

注：a : MLS、中央寿命(生存期間範囲)。b : ログランク検定を使用して、ビヒクル対照群と比較したそれぞれの治療群間の生存期間のp値を決定した。ILS、増加した寿命；グループ1と比較。

【0111】

上記の明細書は、説明を目的として与えられる実施例と共に本発明の原理を教示するものであるが、本発明の実施には、以下の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内に含まれる全ての通常の変形例、適合例及び/又は改変例が包含される点が理解されるであろう。以下の態様を包含し得る。

[1] 前立腺癌の治療を必要とする患者に、治療有効量のニラパリブ、治療有効量の酢酸アビラテロン、及び治療有効量のプレドニゾンを投与することを含む、前立腺癌を治療するための方法。

[2] 前記前立腺癌が、ホルモン感受性又は去勢抵抗性前立腺癌である、上記[1]に記載の方法。

[3] ニラパリブ及び酢酸アビラテロンが、前記患者に单一組成物で投与される、上記[2]に記載の方法。

[4] ニラパリブが、酢酸アビラテロンとは別個の組成物で投与される、上記[2]に記載の方法。

[5] ニラパリブ及び酢酸アビラテロンがそれぞれ、前記患者に1日1回投与される、上記[1]に記載の方法。

[6] ニラパリブが、前記酢酸アビラテロン及びプレドニゾンとは別個の組成物で投与される、上記[1]のいずれか一項に記載の方法。

[7] ニラパリブ、酢酸アビラテロン、及びプレドニゾンがそれぞれ、別個の組成物で投与される、上記[1]のいずれか一項に記載の方法。

[8] 前記患者に、約500~約1500mg/日の酢酸アビラテロンを投与すること

10

20

30

40

50

を含む、上記〔2〕に記載の方法。

〔9〕 前記患者に、約600～約1300mg／日の酢酸アピラテロンを投与することを含む、上記〔8〕に記載の方法。

〔10〕 前記患者に、約900～約1100mg／日の酢酸アピラテロンを投与することを含む、上記〔9〕に記載の方法。

〔11〕 前記患者に、約1000mg／日の酢酸アピラテロンを投与することを含む、上記〔10〕に記載の方法。

〔12〕 前記患者に、約500mg／日の酢酸アピラテロンを投与することを含む、上記〔11〕に記載の方法。

〔13〕 前記患者に、約30～約400mg／日のニラパリブを投与することを含む、上記〔8〕に記載の方法。

10

〔14〕 前記患者に、約100～約300mg／日のニラパリブを投与することを含む、上記〔13〕に記載の方法。

〔15〕 前記患者に、約175～約225mg／日のニラパリブを投与することを含む、上記〔14〕に記載の方法。

〔16〕 前記患者に、約200mg／日のニラパリブを投与することを含む、上記〔11〕に記載の方法。

〔17〕 前記患者に、約200mg／日のニラパリブを投与することを含む、上記〔12〕に記載の方法。

〔18〕 前記患者に、約1～約25mg／日のプレドニゾンを投与することを含む、上記〔13〕に記載の方法。

20

〔19〕 前記患者に、約5～約15mg／日のプレドニゾンを投与することを含む、上記〔14〕に記載の方法。

〔20〕 前記患者に、約9～約11mg／日のプレドニゾンを投与することを含む、上記〔15〕に記載の方法。

〔21〕 前記患者に、約10mg／日のプレドニゾンを投与することを含む、上記〔16〕に記載の方法。

〔22〕 前記患者に、約10mg／日のプレドニゾンを投与することを含む、上記〔17〕に記載の方法。

〔23〕 前記患者に、約5mg／日のプレドニゾンを投与することを含む、上記〔16〕に記載の方法。

30

〔24〕 前記患者に、約5mg／日のプレドニゾンを投与することを含む、上記〔17〕に記載の方法。

〔25〕 前記患者に、複数日にわたってニラパリブ及び酢酸アピラテロンを1日1回投与することと、前記ニラパリブ及び酢酸アピラテロンの一方又は両方の用量を経時的に少なくとも1回増加させることと、を含む、上記〔1〕に記載の方法。

〔26〕 前記ニラパリブの投与が、経時的に少なくとも1回増加される、上記〔5〕に記載の方法。

〔27〕 前記患者に、複数日にわたってプレドニゾンを1日2回投与することと、前記プレドニゾンの用量を経時的に少なくとも1回増加させることと、を含む、上記〔25〕に記載の方法。

40

〔28〕 前記患者に、ニラパリブ、酢酸アピラテロン、及びプレドニゾンを経口投与することを含む、上記〔1〕に記載の方法。

〔29〕 前記患者が、ニラパリブ及び酢酸アピラテロンの第1の用量を投与する前にタキサン系化学療法を受けた、前記いずれかの上記〔1〕に記載の方法。

〔30〕 前記患者が、ニラパリブ及び酢酸アピラテロンの第1の用量を投与する前に少なくとも1種類のアンドロゲン受容体標的療法を受けた、上記〔1〕に記載の方法。

〔31〕 ニラパリブと、酢酸アピラテロンと、プレドニゾンと、を、单一の経口剤形中に、ヒト患者における前立腺癌の治療に対し治療的に有効な総量で含む、医薬組成物。

〔32〕 前記組成物が、経口投与用に構成されている、上記〔1〕に記載の組成物。

50

[33] 前記組成物が、約100～約350mgのニラパリブと、約100～約150mgの酢酸アピラテロンと、約2～約15mgのプレドニゾンと、を含む、上記[31]又は上記[3232]に記載の組成物。

[34] ニラパリブと、酢酸アピラテロンと、プレドニゾンと、を、複数の経口剤形中に、ヒト患者における前立腺癌の治療に対し治療的に有効な総量で含む、医薬組成物。

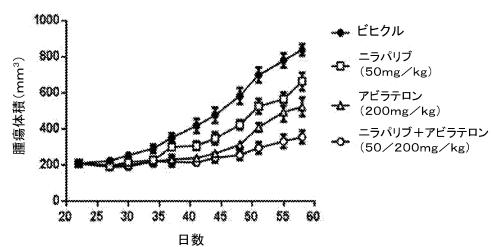
[35] 前記組成物が、経口投与用に構成されている、上記[33]に記載の組成物。

[36] 前記組成物が、約100～約350mgのニラパリブと、約100～約150mgの酢酸アピラテロンと、約2～約15mgのプレドニゾンと、を含む、上記[34]又は上記[35]に記載の組成物。

【図面】

【図1】

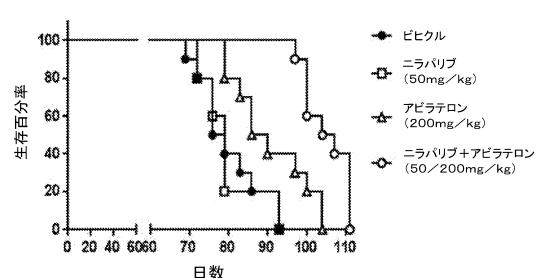
VCaP腫瘍を有する去勢雄マウスにおける腫瘍体積に対するニラパリブ及び／又はアピラテロンの効果。



平均±SEMをグラフ化する。N=10／群。腫瘍は0日目に移植され、腫瘍が約200mm³であった22日目に去勢を行い、23～57日目まで毎日投与を行った。ニラパリブは、投与の最初の5日間は31.4mg/kgで投与し、次いで残りの投与期間に50mg/kgで投与した。アピラテロンは、投与期間全体にわたって200mg/kgで投与した。

【図2】

VCaP腫瘍を有する去勢雄マウスにおける生存期間に対するニラパリブ及び／又はアピラテロンの効果



N=10／群。腫瘍は0日目に移植され、22日目に去勢を行い、23～57日目まで毎日投与を行った。ニラパリブは、投与の最初の5日間は31.4mg/kgで投与し、次いで残りの投与期間に50mg/kgで投与した。アピラテロンは、投与期間全体にわたって200mg/kgで投与した。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ユ , マーガレット ケー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0 0 2 4 , ロサンゼルス , ウィルシャー ブールバード 1
0 9 9 0 , スイート 3 0 0

(72)発明者 スナイダー , リンダ アン

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 4 7 7 , スプリング ハウス , マッキーン ロード 1 4 0 0

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2 0 1 0 - 5 1 5 7 1 5 (J P , A)

特表2 0 1 0 - 5 0 1 5 7 5 (J P , A)

ClinicalTrials.gov, NCT02924766 , 2016年10月05日

Drugs of the Future , 2013年 , 38(10) , pp.679-685

Asia-Pac J Clin Oncol , 2012年 , 8(Suppl.1) , p.33(112)

Journal of Clinical Oncology , 2016年 , 34(15 suppl.) Abstract 5010

ClinicalTrials.gov, NCT01576172 , 2012年04月12日

Asian Journal of Andrology , 2014年 , 16 , pp.401-406

The Oncologist , 2014年 , 19 , pp.1231-1240

Lancet Oncol , 2015年 , 16 , pp.152-160

Lancet Oncol , 2012年 , 13 , pp.1210-1217

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)